

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		ジ置換アミノ酸を鍵とする短鎖ヘリカルペプチドの有機分子触媒反応への展開			
研究テーマ (欧文) AZ		Development of short-helical peptides having α, α -disubstituted α -amino acids as an organocatalyst			
研究氏 代表名 者	カタカナ CC	姓) ウエダ	名) アツシ	研究期間 B	2015 ~ 2017 年
	漢字 CB	上田	篤志	報告年度 YR	2017 年
	ローマ字 CZ	UEDA	ATSUSHI	研究機関名	長崎大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・テニュアトラック助教			
概要 EA (600 字~800 字程度にまとめてください。)					
<p>通常のタンパク質構成アミノ酸では、短鎖オリゴペプチドにおける二次構造の制御が困難であることから、ランダムコイル構造を呈す。一方 L-α-アミノ酸のα位水素をアルキル基で置換したα, α-ジ置換アミノ酸をペプチド中に組み込むことで、α-ヘリックスや3_{10}-ヘリックス、β-ターンといった特定の二次構造や巻き方を保持するペプチドに誘導化出来ることが知られている。そこで、α, α-ジ置換アミノ酸によって二次構造をヘリカル構造へと制御した短鎖ペプチドを利用し、有機分子触媒反応への展開を図ることを目的として研究を行った。</p> <p>鍵となるジ置換アミノ酸として、2-アミノイソ酪酸、1-アミノシクロペンタンカルボン酸、(1<i>S</i>, 3<i>S</i>)-1-アミノ-3-メキシシクロペンタンカルボン酸の3種類を中心に検討した。このジ置換アミノ酸とL-ロイシンからなるヘキサペプチドを、ニトロメタンのα, β-不飽和ケトンに対する Michael 付加反応の触媒として用いたところ、転換率 99%、不斉収率 79% ee で望む生成物を与えた。さらに N 末端側に L-トリプトファンを導入することによって、不斉収率を 97% ee まで向上させることに成功した。本ペプチド触媒および反応条件は、様々な鎖状および環状のα, β-不飽和ケトン、あるいはニトロアルカン、マロン酸エステルの反応にも適用することができ、全 29 例で最高 99% ee の不斉収率で触媒反応を行うことができた。</p> <p>次に有機分子触媒として良好な結果を与えたペプチドに関して、X 線結晶構造解析を行ったところ、α-ヘリックスを形成していることがわかった。得られた三次元情報と、デブシペプチドを用いる対照実験の結果から、本反応では N 末端から 2 番目と 3 番目のアミドプロトンが分子認識に重要であることがわかった。今後ペプチド触媒を設計する上で有益な知見が得られた。</p>					
キーワード FA	α, α -ジ置換アミノ酸	ペプチド	ヘリックス		

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}	Helical peptide-catalyzed enantioselective Michael addition reactions and their mechanistic insights.							
	著者名 ^{GA}	A. Ueda, T. Umeno, M. Doi, K. Akagawa, K. Kudo, M. Tanaka	雑誌名 ^{GC}	<i>J. Org. Chem.</i>					
	ページ ^{GF}	6343~6356	発行年 ^{GE}	2	0	1	6	巻号 ^{GD}	81
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	~	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	~	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要 EZ

α, α -Disubstituted α -amino acids (dAAs) is non-proteinogenic α -amino acids having an extra alkyl substituent group instead of α -hydrogen atom. These dAAs are known to stabilize the secondary structure of their peptides, such as α -helix, 3_{10} -helix, β -turn and so forth. We focus on the application of short oligopeptides possessing dAAs to asymmetric organocatalytic reaction.

2-Aminoisobutyric acid, 1-aminocyclopentanecarboxylic acid, and (1*S*, 3*S*)-1-amino-3-methoxycyclopentanecarboxylic acid were examined as dAAs component and were introduced to poly L-leucine sequence. When the hexapeptide was used as a catalyst for the Michael reaction of α, β -unsaturated ketone with nitromethane, the desired product was obtained in 99% conversion with 79% ee. Further modification at N-terminus by introducing L-Trp, the enantiomeric excess increased to 97% ee. This peptide and reaction condition was applicable to other 28 examples with up to >99% ee.

We also succeeded to obtain X-ray crystallographic structure of the peptide and α -helical structure was observed. The three dimensional information as well as the result of control reactions using depsiptides revealed that N-H(2) and N-H(3) protons were crucial for asymmetric induction.